



REC'D 26 FEB 2003

WIPO

PCT

# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

N. MI2002 A 000516



Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'acciuso processo verbale di deposito.

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, II..... 9.0 GEN. 2003

IL DIRIGENTE

Sig.ra E. MARINELLI

## A. RICHIENDENTE (I)

1) Denominazione Gambro Lundia ABResidenza Lund - Sweden

codice \_\_\_\_\_

2) Denominazione \_\_\_\_\_

Residenza \_\_\_\_\_

codice \_\_\_\_\_

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIENDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome CASTIGLIA PAOLO ED ALTRI

cod. fiscale \_\_\_\_\_

denominazione studio di appartenenza PORTA, CHECCACCI & ASSOCIATI S.p.A.via viale Sabotinon. 19/2città MILANOcap 20135 (prov) MI

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario \_\_\_\_\_

via \_\_\_\_\_

n. 1111

città \_\_\_\_\_

cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scl) 1111 gruppo/sottogruppo 111/111Liquidi per dialisi peritoneale, emodialisi e reintegrazione.ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI  NO SE ISTANZA: DATA 11/11/11

N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) SASSO Giuseppe3) OLSSON Lars-Fride2) SANDSTRÖM Theodor4) WIESLANDER Anders

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione \_\_\_\_\_

tipo di priorità \_\_\_\_\_

numero di domanda \_\_\_\_\_

data di deposito \_\_\_\_\_

allegato  
S/R

1) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

SCIOLGIMENTO RISERVE  
Data \_\_\_\_\_ N° Protocollo \_\_\_\_\_

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione \_\_\_\_\_

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI



10,33 Euro

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1)  PROV n. pag. 138 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)Doc. 2)  PROV n. tav. 106 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)Doc. 3)  RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generaleDoc. 4)  RIS designazione inventoreDoc. 5)  RIS documenti di priorità con traduzione in italianoDoc. 6)  RIS autorizzazione o atto di cessioneDoc. 7)  RIS nominativo completo del richiedente8) attestato di versamento, totale 10,33 Euro DUECENTONOVANTUNO/80 obbligatorioCOMPILATO IL 12/10/2002

FIRMA DEL(I) RICHIENDENTE(I)

PAOLO CASTIGLIAPaolo CastiglioneCONTINUA SI/NO NODEL PRESENTE ATTO SI RICHIENDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI \_\_\_\_\_

MILANO

15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2002A 000516

Reg. A.

L'anno millecento

DUEMILADUE

il giorno

DODICI

del mese di

MARZO

Il (I) richiedente(s) sopraindicato(s) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredato di

00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprainportato.

IL RAPPRESENTANTE PUÒ INFORMATO DEL CONTENUTO

I ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE RICORDANTE

DELLA CIRCOLARE N. 423 DEL 01-02-2001 ESETTUÀ IL DEPOSITO CON

RISERVA DI LETTERA DI INCARICO.

D. IL RICHIENDENTE

L'UFFICIALE RICORDANTE

NUMERO DOMANDA MT2002A 000516

REG. A

DATA DI DEPOSITO 12/03/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

12/12/2002

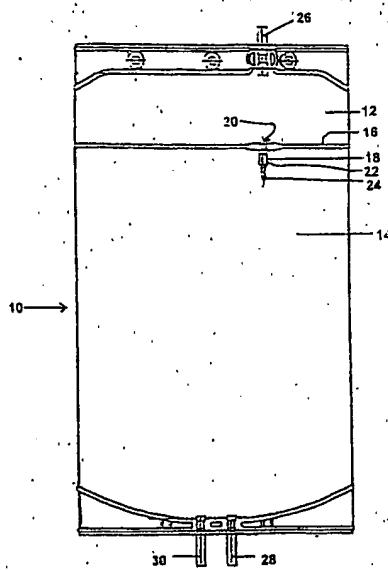
## D. TITOLO

Liquidi per dialisi peritoneale, emodialisi e reintegrazione.

## L. RIASSUNTO

L'invenzione riguarda un complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli, comprendente un primo volume predeterminato di una soluzione acquosa del componente bicarbonato di sodio contenuto in almeno uno dei compartimenti multipli e un secondo volume predeterminato di una soluzione acquosa del componente acido contenuto in almeno un altro dei compartimenti multipli, le soluzioni dei componenti essendo destinate ad essere mescolate insieme per ottenere un liquido per dialisi peritoneale, emodialisi o reintegrazione, caratterizzato dal fatto che la soluzione acquosa del componente acido comprende una quantità di anidride carbonica disiolta. Il valore di pressione parziale dell'anidride carbonica esibito dalla soluzione acquosa del componente acido corrisponde preferibilmente al valore di pressione parziale dell'anidride carbonica determinato per la soluzione acquosa del componente bicarbonato di sodio.

## M. DISEGNO



- Figura 1 -

Titolare: Gambro Lundia AB

Titolo: "Liquidi per dialisi peritoneale,  
emodialisi e reintegrazione"

\*\*\* \* \*\*\*

5

### Descrizione

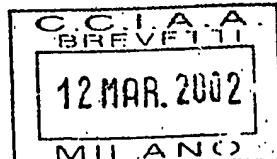
La presente invenzione riguarda i liquidi per dialisi peritoneale, emodialisi e reintegrazione. Più in particolare, l'invenzione riguarda un liquido per dialisi o reintegrazione costituito da due o più soluzioni di componenti destinate ad essere mescolate prima dell'uso. La miscela delle soluzioni dei componenti rappresenta il liquido finale per dialisi o reintegrazione.

### Sfondo dell'invenzione

Con l'avvento del bicarbonato, in generale bicarbonato di sodio, che è il tampone preferito e, anzi, il tampone naturale rispetto ad acetati o lattati, i liquidi utilizzati per la dialisi e la reintegrazione contengono preferibilmente bicarbonato. I liquidi utilizzati per la dialisi e la reintegrazione contengono anioni bicarbonato, che solitamente devono essere forniti sotto forma di almeno due diverse soluzioni di componenti, una che contiene essenzialmente solo il componente bicarbonato e l'altra che contiene i cosiddetti elettroliti minori, tra cui i cationi  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$  e  $K^+$ , e  $Na^+$ . In alcuni casi, il contenuto in  $Na^+$ , oltre a quello fornito dal

MI 2002 A 000516

- 2 -



$\text{NaHCO}_3$ , può essere convenientemente apportato insieme al componente bicarbonato.

La necessità di separare il componente bicarbonato dagli altri componenti, che possono comprendere i cationi  $\text{Ca}^{++}$  e  $\text{Mg}^{++}$ , è data dal fatto che la quantità richiesta di questi cationi, soprattutto  $\text{Ca}^{++}$ , non può essere conservata unitamente al bicarbonato per un periodo di tempo apprezzabile senza che avvenga una precipitazione di carbonati di  $\text{Ca}^{++}$  e  $\text{Mg}^{++}$ . Tuttavia, se si miscelano le soluzioni dei componenti bicarbonato e  $\text{Ca}^{++}$  e  $\text{Mg}^{++}$  appena prima di utilizzare la miscela come liquido per dialisi o reintegrazione, non si osserverà alcuna precipitazione nel lasso di tempo necessario affinché la miscela sia utilizzata per le sue specifiche indicazioni.

Una delle difficoltà che si incontrano con le soluzioni di bicarbonato, cioè in questo caso la soluzione del componente bicarbonato, è che tali soluzioni tendono a rilasciare  $\text{CO}_2$  e a formare carbonati, fenomeno che induce un incremento del pH. Alcune osservazioni, come quella fornita dal documento US 5,211,643, sottolineano il fatto che il pH delle soluzioni di bicarbonato dovrebbe essere inferiore a 7,6 se si vuole evitare la formazione di granuli di carbonato di calcio quando si miscela una soluzione di bicarbonato con una soluzione contenente  $\text{Ca}^{++}$ , che a sua volta incoraggia una ulteriore precipitazione di

CaCO<sub>3</sub>. D'altro canto, alcune osservazioni alternative, come quella rappresentata dal documento PCT/US00/20486 (WO 01/17534 A1), indicano che non è essenziale un pH basso, inferiore a 7,6 e, anzi, che un pH compreso tra 8,6 e 10 è 5 indicato come un range di pH accettabile per la soluzione di bicarbonato. In questa pubblicazione PCT, è altresì specificato che si può fare a meno di un rivestimento gas-impermeabile che limiti la migrazione o la fuoriuscita di CO<sub>2</sub> dalla soluzione di bicarbonato. In altri termini, non 10 si osserva alcun danno lasciando fuoriuscire la CO<sub>2</sub> dalla soluzione di bicarbonato e permettendo che il corrispondente pH raggiunga un valore da 8,6 fino a 10, indice di una maggiore concentrazione di ioni CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>.

La presente invenzione riguarda alternative vantaggiose ad entrambi gli approcci sopra discussi. Pertanto, nel caso del documento US 5,211,643, la necessità che la soluzione di bicarbonato abbia un pH inferiore a 7,6 è critica per l'invenzione qui descritta. I prodotti che comportano soluzioni di bicarbonato di sodio con un pH superiore a 7,6, per esempio 7,8 o persino 8,8, non hanno tuttavia evidenziato difficoltà causate dalla precipitazione di carbonato di calcio quando mescolate con soluzioni contenenti Ca<sup>++</sup>, a patto che le miscele siano utilizzate per le indicazioni previste entro un ragionevole 20 periodo di tempo, per es. entro 24 ore dal momento in cui 25

le soluzioni dei componenti sono state miscelate. D'altro canto, è noto che le soluzioni contenenti bicarbonato contenute in sacche di materiale plastico flessibile tendono a rilasciare  $\text{CO}_2$  e che il pH della soluzione 5 raggiunge pertanto valori più elevati. Più in particolare, è importante che la miscela finale della soluzione alcalina di bicarbonato con la soluzione contenente  $\text{Ca}^{++}$ , che è generalmente una soluzione acida contenente di solito sia cationi  $\text{Ca}^{++}$  che  $\text{Mg}^{++}$ , abbia un pH entro un range di pH 10 fisiologicamente accettabile di circa 7,2-7,3. È conseguentemente importante tenere correttamente sotto controllo l'entità della migrazione di  $\text{CO}_2$  dalle soluzioni di bicarbonato. Una modalità per ottenere un certo controllo prevede l'impiego di sacche in plastica 15 flessibili rivestite con un materiale di rivestimento gas-impermeabile, ciascuna contenente separatamente i componenti della miscela desiderata delle soluzioni di acido e bicarbonato. Una difficoltà pratica di questa procedura è che il materiale di rivestimento, anche sotto 20 forma di una sacca flessibile, è solitamente privato dell'aria cosicché il materiale di rivestimento si appoggia sulle superfici del materiale plastico contenenti il bicarbonato e altre soluzioni. Questa procedura di evacuazione porta inevitabilmente alla comparsa di grinze 25 nel materiale di rivestimento, con formazione di tasche in



cui la CO<sub>2</sub> gassosa può fuoriuscire dalla soluzione di bicarbonato attraverso il contenitore in materiale plastico. Dato che il volume occupato dal materiale di rivestimento è necessariamente maggiore del volume dei contenitori della sacca flessibile che contengono il bicarbonato e le altre soluzioni, esiste sempre un volume interno al materiale di rivestimento che può ricevere la CO<sub>2</sub> gassosa fuoriuscita dalla soluzione di bicarbonato.

La fuoriuscita dell'anidride carbonica dalla soluzione del componente bicarbonato di sodio può essere limitata mediante una pellicola di rivestimento gas-impermeabile che racchiude il complesso di sacca flessibile. I materiali della pellicola di rivestimento che presentano caratteristiche di gas-impermeabilità includono i copolimeri di polipropilene-polivinil alcol che tuttavia, per preservare queste caratteristiche di gas-impermeabilità, devono essere utilizzati come rivestimento dopo la sterilizzazione del complesso di sacca flessibile già riempito.

I materiali della pellicola utilizzati per la produzione di un complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli possono essere PVC o non-PVC. Questi materiali, secondo la disponibilità odierna, sono tuttavia invariabilmente permeabili in diverso grado all'anidride carbonica gassosa. Tale permeazione dell'anidride carbonica

dalla soluzione del componente bicarbonato di sodio induce un incremento del contenuto in carbonato di sodio e quindi un aumento dei livelli di pH. La perdita dell'anidride carbonica comporta inoltre una riduzione del contenuto o 5 della disponibilità desiderata di ioni bicarbonato nella miscela finale della soluzione del componente bicarbonato di sodio e della soluzione del componente acido. La fuoriuscita di anidride carbonica deve essere quindi evitata o controllata nel miglior modo possibile.

10 La presente invenzione è diretta specificamente ad ottenere un migliore controllo e una limitazione della quantità di CO<sub>2</sub> gassosa che può fuoriuscire dalle soluzioni contenenti bicarbonato in un materiale di rivestimento gas-impermeabile che racchiuda soluzioni contenenti bicarbonato 15 e altre soluzioni. Il migliore controllo e la limitazione della quantità di CO<sub>2</sub> gassosa che può fuoriuscire o fuoriesce dalle soluzioni contenenti bicarbonato possono anche rappresentare una opportunità per eliminare la necessità di tale rivestimento. Un'ulteriore considerazione 20 associata è correlabile all'influenza esercitata dalle pressioni parziali di CO<sub>2</sub> delle diverse soluzioni che si devono miscelare per ottenere il liquido finale utilizzato per dialisi peritoneale, emodialisi e reintegrazione. L'invenzione implica conseguentemente la valutazione della 25 pressione parziale di CO<sub>2</sub> delle soluzioni contenenti

bicarbonato e di altre soluzioni con cui queste soluzioni contenenti bicarbonato devono essere mescolate.

Sommario dell'invenzione

L'invenzione riguarda un complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli, comprendente un primo volume predeterminato di una soluzione acquosa del componente bicarbonato di sodio contenuto in almeno uno dei compartimenti multipli e un secondo volume predeterminato di una soluzione acquosa del componente acido contenuto in almeno un altro dei compartimenti multipli, caratterizzato dal fatto che la soluzione acquosa del componente acido comprende una quantità di anidride carbonica dissolta.

I vantaggi specifici associati alla presenza di una quantità di anidride carbonica nella soluzione acquosa del componente acido includono il fatto che, in primo luogo, è disponibile una quantità di anidride carbonica nella soluzione acquosa del componente acido cosicché, al momento della mescolazione della soluzione del componente bicarbonato con la soluzione del componente acido, la soluzione del bicarbonato risulta esposta all'ambiente di una soluzione contenente  $CO_2$  anziché a quello di una soluzione priva di  $CO_2$  e, in secondo luogo, che questa quantità di anidride carbonica che migra attraverso il materiale di confezionamento dalla soluzione del componente acido in una sacca flessibile di rivestimento gas-

impermeabile limiterà di una quantità corrispondente la quantità di anidride carbonica che potrebbe migrare dalla soluzione del componente bicarbonato di sodio nella suddetta sacca flessibile di rivestimento. D'altro canto, 5 forme di realizzazione del complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli dell'invenzione che non comprendano una sacca flessibile di rivestimento gas-impermeabile possono condividere le caratteristiche dell'invenzione per il fatto che tali forme di realizzazione possono similmente 10 evitare che le soluzioni di bicarbonato siano esposte a un ambiente privo di  $\text{CO}_2$  al momento della miscelazione con la soluzione del componente acido.

La quantità di anidride carbonica disciolta nella soluzione acquosa del componente acido può essere quella 15 quantità che è disciolta nella soluzione del componente acido in seguito a gorgogliamento e distribuzione della  $\text{CO}_2$  gassosa nel fondo di un serbatoio contenente la soluzione acquosa del componente acido. La soluzione del componente acido è preferibilmente mantenuta a una temperatura di 20 circa 25°C in condizioni atmosferiche durante questa procedura.

La quantità di anidride carbonica disciolta nella soluzione acquosa del componente acido è più preferibilmente quella quantità che porta ad un valore 25 della pressione parziale di  $\text{CO}_2$  ( $p\text{CO}_2$ ) nella soluzione



acquosa del componente acido che approssima o eguaglia il valore della  $pCO_2$  nella soluzione del componente bicarbonato. Quindi, per esempio, se il contenuto totale in  $CO_2$ ,  $HCO_3^-$  e  $CO_3^{2-}$  (da qui in seguito  $TCO_2$ ) della soluzione 5 di bicarbonato è circa 700 mmoli/l e la soluzione del componente bicarbonato deve essere fornita entro un range preferenziale di pH compreso tra 7,8 e 8,0, il valore della  $pCO_2$  di questa soluzione risulta compreso tra circa 220 e 290 mmHg a una temperatura di circa 20-25°C e una pressione 10 di circa 760 mmHg. Questo significa che, di preferenza, dovrebbero essere disciolti da circa 8 mmoli/l a circa 11 mmoli/l di  $CO_2$  nella soluzione acquosa del componente acido. Ulteriori spiegazioni maggiormente dettagliate sono fornite più avanti, con riferimento a una rappresentazione 15 grafica esemplificativa che illustra le interrelazioni tra  $pCO_2$ , pH,  $\log [CO_2aq]$ ,  $\log [HCO_3^-]$  e  $\log [CO_3^{2-}]$ .

In accordo con l'invenzione, è stato ulteriormente determinato che, per le soluzioni da emodialisi e reintegrazione preparate miscelando la soluzione del 20 componente bicarbonato e la soluzione del componente acido, allo scopo di ottenere la concentrazione finale desiderata di 30-40 mmoli/l di  $HCO_3^-$ , preferibilmente 36 mmoli/l, e di ottenere al contempo la preferenziale corrispondenza sostanziale dei valori della  $pCO_2$  delle soluzioni dei 25 componenti bicarbonato e acido, il pH della soluzione del

componente bicarbonato dovrebbe essere preferibilmente aumentato con l'aggiunta di una sostanza ad azione alcalina diversa dal solo  $\text{NaHCO}_3$ . La sostanza ad azione alcalina è di preferenza  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , essendo  $\text{CO}_3^{2-}$  uno dei componenti 5 anionici compresi nel suddetto totale "TCO<sub>2</sub>". La sostanza ad azione alcalina può essere tuttavia, per esempio,  $\text{NaOH}$ , e/o una piccola quantità di  $\text{KOH}$  che sostituisce la quantità di  $\text{K}^+$ , secondo necessità, che si rende generalmente disponibile nella soluzione del componente acido. In tal 10 modo è possibile stabilire i valori specifici predeterminati della  $\text{pCO}_2$  nelle soluzioni contenenti bicarbonato, valori che possono essere selezionati in base ai materiali disponibili per la sacca flessibile e alla natura della soluzione del componente acido o di altre 15 soluzioni con cui deve essere miscelata la soluzione del componente bicarbonato.

Come sarà più chiaro dalla successiva descrizione, l'aumento del pH della soluzione del componente acido indotto dalla miscelazione con la soluzione alcalina del 20 componente bicarbonato implica la conversione della  $\text{CO}_2$  disiolta in acido carbonico o piuttosto in ioni  $\text{H}^+$  e  $\text{HCO}_3^-$ , essendo poi gli  $\text{H}^+$  o protoni disponibili sia per convertire gli ioni  $\text{CO}_3^{2-}$  in ioni  $\text{HCO}_3^-$ , sia per ridurre il pH della soluzione del componente miscelato. Qualsiasi incremento 25 nel contenuto di ioni  $\text{HCO}_3^-$  deve essere necessariamente

preso in considerazione in questo procedimento per garantire la concentrazione corretta e desiderabile di ioni  $\text{HCO}_3^-$  nella soluzione finale del componente miscelato.

Di seguito vengono illustrate le formulazioni delle 5 soluzioni del componente acido dell'invenzione adatte per la preparazione di liquidi per emodialisi (e reintegrazione) (ED) e di liquidi per dialisi peritoneale (DP):

	ED	DP	
Sodio	0-4000	0-400	mmoli/l
Potassio	0-1000	0-5	mmoli/l
Calcio	0-50	0-17,5	mmoli/l
Magnesio	0-30	0-7,5	mmoli/l
Cloruro	0-5500	0-500	mmoli/l
Glucosio	0-2000	0-3000	mmoli/l
Acido	0-100	0-100	mmoli/l
$\text{CO}_2$ disiolta	0,5-30	0,5-30	mmoli/l
pH	2-5	2-5	
$\text{pCO}_2$	10-675	10-760	mmHg
Acqua			

10

Preferibilmente, la quantità di  $\text{CO}_2$  disiolta nelle suddette soluzioni è compresa tra 5 e 15 mmoli/l, che induce un valore di  $\text{pCO}_2$  compreso in un range di 110-350

mmHg a un pH tra 2 e 4,3.

Esempi di acidi che si possono utilizzare nella soluzione del componente acido includono acido cloridrico, acido acetico, acido lattico e, naturalmente, l'acido carbonico formato dalla CO<sub>2</sub> disciolta nel mezzo acquoso quando il pH della soluzione viene aumentato. Preferibilmente, la quantità di acido (escludendo l'acido carbonico) nella soluzione del componente acido varia da 1-10 mmoli/l per una forma diluita e da 40-100 mmoli/l per una forma concentrata. Le formulazioni della soluzione del componente acido possono anche comprendere sostanze aggiuntive come citrato, fumarato, maleato o succinato, sotto forma di acido o di sale.



#### ESEMPI

Di seguito vengono esemplificate in maniera più specifica alcune formulazioni della soluzione del componente acido dell'invenzione, adatte per la preparazione dei liquidi per ED:

##### Esempio 1 (ED, forma diluita)

Cloruro di calcio, 2 H <sub>2</sub> O	0,271 g	(1,84 mmoli/l)
Cloruro di sodio	6,450 g	(110 mmoli/l)
Acido lattico	0,284 g	(3,16 mmoli/l)
Cloruro di magnesio, 6 H <sub>2</sub> O	0,108 g	(0,53 mmoli/l)
CO <sub>2</sub> disciolta	5-30	mmoli/l
pH	3,1	

10 pCO<sub>2</sub> 150-750 mmHg

Acqua in volume 1000 ml

**Esempio 2 (ED, forma concentrata, includente glucosio)**

Cloruro di calcio, 2 H<sub>2</sub>O 5,145 g (34,8 mmoli/l)

5 Cloruro di magnesio, 6 H<sub>2</sub>O 2,033 g (10 mmoli/l)

Glucosio anidro 22,00 g (22 mmoli/l)

Acido lattico 5,40 g (60 mmoli/l)

CO<sub>2</sub> disiolta 5-30 mmoli/l

pH 2,3

10 pCO<sub>2</sub> 150-750 mmHg

Acqua in volume 1000 ml

Preferibilmente, come già detto, la quantità di CO<sub>2</sub> disiolta nelle suddette soluzioni è compresa tra 5 e 15 mmoli/l, che genera un valore di pCO<sub>2</sub> compreso in un range di 110-350 mmHg.

Di seguito viene esemplificata in maniera più specifica la formulazione di una soluzione del componente acido dell'invenzione adatta per la preparazione di liquidi per DP:

20 **Esempio 3 (forma per DP)**

Cloruro di sodio 5,30 g (91 mmoli/l)

Cloruro di calcio, 2 H<sub>2</sub>O 4,77 g (32,2 mmoli/l)

Cloruro di magnesio, 6 H<sub>2</sub>O 1,62 g (8,0 mmoli/l)

Glucosio anidro 500 g (2780 mmoli/l)

25 Acido (HCl) 0,2-0,4 mmoli/l

CO <sub>2</sub> disiolta	5-30 mmoli/l
pH	3,2
pCO <sub>2</sub>	110-675 mmHg
Acqua in volume	1000 ml

5 Come già detto, la pressione parziale di CO<sub>2</sub> esibita dalla soluzione aquosa del componente acido, uguaglia, preferibilmente, quella della soluzione aquosa del componente bicarbonato. L'invenzione, conseguentemente, fornisce anche un processo per la preparazione di una  
10 soluzione aquosa del componente acido, che può essere una delle formulazioni specifiche sopra descritte, il quale comprende le fasi di determinare il valore della pressione parziale di anidride carbonica esibito da una soluzione aquosa del componente bicarbonato, preparare la soluzione  
15 aquosa del componente acido e introdurre l'anidride carbonica nella soluzione aquosa del componente acido così preparata allo scopo di ottenere una soluzione aquosa del componente acido che esibisca un valore della pressione parziale di anidride carbonica che uguagli sostanzialmente il suddetto valore della pressione parziale di anidride carbonica stabilito per la suddetta soluzione aquosa del componente bicarbonato. L'anidride carbonica disiolta rappresenta pertanto una fonte di protoni che contribuiscono a ridurre il pH quando si miscela una  
20 soluzione del componente bicarbonato di sodio con la  
25

soluzione acida acquosa del componente acido. Il pH della soluzione del componente bicarbonato di sodio può raggiungere un valore di circa 9,5, ma preferibilmente è inferiore a circa 8,5 quando avviene la sua miscelazione 5 con la soluzione del componente acido. Il pH della soluzione del componente acido può essere compreso tra 1,5 e 5; ma nelle composizioni delle soluzioni del componente acido che comprendono glucosio, il pH dovrebbe essere preferibilmente compreso tra circa 3,0 e 3,4, 10 preferibilmente circa 3,2 durante il processo di sterilizzazione.

Un altro importante vantaggio associato all'introduzione di anidride carbonica nella soluzione del componente acido è dato dal fatto che le deboli proprietà 15 acidiche dell'acido carbonico (formato dall'anidride carbonica disiolta quando aumenta il pH) consentono di apportare un maggiore valore di pH alla soluzione del componente acido rispetto all'impiego di un singolo acido relativamente forte, come l'acido lattico o l'acido 20 cloridrico, allo scopo di fornire una fonte di protoni che riduca il contenuto in carbonato mediante la conversione in bicarbonato e che abbassi il pH della soluzione del componente bicarbonato di sodio quando questa viene miscelata con la soluzione del componente acido. 25 L'introduzione dell'anidride carbonica nella soluzione del



componente acido è particolarmente vantaggiosa laddove la soluzione del componente acido contiene anche una quantità di glucosio, come sopra descritto, poiché durante la fase di autoclavaggio, o altri processi di sterilizzazione, si 5 formano prodotti di degradazione del glucosio non solo a un pH elevato ma anche quando il pH è troppo basso (inferiore a circa 3,2). L'anidride carbonica dissolta nella soluzione del componente acido mette a disposizione una quota di protoni necessari per abbassare il pH delle 10 soluzioni miscelate, contribuendo contemporaneamente a evitare un pH inaccettabilmente basso durante i processi di sterilizzazione per le soluzioni del componente acido che contengono glucosio.

La soluzione del componente bicarbonato di sodio, 15 in maniera simile alla soluzione del componente acido, può facoltativamente contenere anche anidride carbonica dissolta. Soluzioni esemplificative del componente bicarbonato di sodio comprendono da circa 10 mmoli/l a 1100 mmoli/l di bicarbonato di sodio.

Quindi, per esempio, una soluzione del componente bicarbonato di sodio idonea all'uso come componente di un liquido reintegrativo per una terapia intensiva renale può comprendere 58,8 g/l o 700 mmoli/l di bicarbonato di sodio. Questo tipo di soluzione può essere inizialmente contenuta 25 in un serbatoio e l'anidride carbonica viene fatta

gorgogliare e viene distribuita sul fondo del serbatoio stesso cosicché la soluzione risulta essenzialmente satura di anidride carbonica. La temperatura della soluzione durante il periodo di introduzione dell'anidride carbonica deve essere preferibilmente di circa 25°C, alla pressione atmosferica prevalente, come nel caso della soluzione del componente acido. Il pH della soluzione di bicarbonato può essere ridotto a circa 7,3 o persino fino a 6,0, se la concentrazione del bicarbonato viene abbassata, come sarà più evidente dalla successiva descrizione con riferimento ai disegni allegati.

Un primo volume predeterminato della soluzione del componente bicarbonato viene introdotto in uno dei compartimenti del complesso di sacca flessibile a 15. compartimenti multipli, mentre un secondo volume predeterminato di altre soluzioni del componente è introdotto in un altro dei compartimenti separati, e il complesso di sacca così riempito viene quindi sottoposto a una sterilizzazione termica, preferibilmente una sterilizzazione a vapore a circa 120°C. La CO<sub>2</sub> gassosa è indotta a fuoriuscire dalla soluzione del componente bicarbonato cosicché il pH di questa soluzione raggiunge vantaggiosamente un valore di almeno 6,8. Preferibilmente, tuttavia, per motivi di stabilità e conservazione, si lascia che il pH nella soluzione del componente bicarbonato

raggiunga un valore compreso tra 7,8 e 8,0 perché a valori di pH elevati i valori della  $p\text{CO}_2$  della soluzione del componente bicarbonato sono significativamente più bassi rispetto a valori di pH inferiori. La tendenza della  $\text{CO}_2$  a migrare attraverso le pareti del materiale di confezionamento risulta pertanto ridotta, incrementando sostanzialmente la stabilità della soluzione di bicarbonato.

Di seguito vengono enunciate alcune formulazioni esemplificative delle soluzioni del componente bicarbonato di sodio idonee per la preparazione di liquidi per ED, dopo sterilizzazione a vapore:

**Esempio 4 (ED, forma concentrata)**

Bicarbonato di sodio	58,8 g	(700 mmoli/l)
15 Acqua in volume	1000 ml	
Conc. Min. $\text{CO}_2$	11 mmoli/l	
Conc. Max. $\text{CO}_2$ con $\text{CO}_2$ aggiunta	30 mmoli/l	
pH (alla $\text{CO}_2$ min.)	7,8	
pH (con $\text{CO}_2$ aggiunta)	7,4	
20 $p\text{CO}_2$ (alla $\text{CO}_2$ min.)	300 mmHg	
$p\text{CO}_2$ (alla $\text{CO}_2$ max.)	760 mmHg	

**Esempio 5 (ED, forma diluita, includente  $\text{K}^+$ )**

Cloruro di sodio	6,450 g	(110 mmoli/l)
Bicarbonato di sodio	3,090 g	(36,8 mmoli/l)
25 Cloruro di potassio	0,157 g o 0,314 g	

(2 mmoli/l o 4 mmoli/l)

Acqua in volume 1000 ml

Conc. Min. CO<sub>2</sub> 0,5 mmoli/l

Conc. Max. CO<sub>2</sub> (con CO<sub>2</sub> aggiunta) 33 mmoli/l

5 pH (alla CO<sub>2</sub> min.) 7,9

pH (con CO<sub>2</sub> aggiunta) 6,2

pCO<sub>2</sub> (alla CO<sub>2</sub> min.) 11 mmHg

pCO<sub>2</sub> (alla CO<sub>2</sub> max.) 760 mmHg

**Esempio 6 (ED, forma concentrata)**

10 Bicarbonato di sodio 42 g (500 mmoli/l)

Carbonato di sodio 44 g (415 mmoli/l)

Acqua in volume 1000 ml

Conc. CO<sub>2</sub> 0,28 mmoli/l

pH 9,3

15 pCO<sub>2</sub> 11 mmHg

Di seguito viene enunciata la formulazione esemplificativa di una soluzione del componente bicarbonato di sodio idonea per la preparazione di liquidi per DP:

**Esempio 7 (forma per DP)**

20 Cloruro di sodio 7,77 g (134 mmoli/l)

Bicarbonato di sodio 0,882 g (10,5 mmoli/l)

Lattato di sodio 3,54 g (31,6 mmoli/l)

Conc. CO<sub>2</sub> 4 mmoli/l

Acqua in volume 1000 ml

25 pH 6,5

pCO<sub>2</sub>

90 mmHg

Un primo volume predeterminato del suddetto Esempio  
4, soluzione in forma concentrata del componente  
bicarbonato di sodio, deve essere correlato a, cioè  
5 miscelato, con un secondo volume predeterminato del  
suddetto Esempio 1, soluzione in forma diluita del  
componente acido, per ottenere un liquido finale per ED (o  
reintegrazione). Il volume unitario totale del liquido  
finale per ED è convenientemente stabilito in 5 litri. Di  
conseguenza, un primo volume predeterminato della suddetta  
soluzione di bicarbonato di sodio dovrebbe essere di 0,25 l  
per essere miscelato con un secondo volume predeterminato  
di 4,75 l della suddetta prima formulazione della soluzione  
del componente acido per ottenere i 5 litri del liquido  
15 finale per ED o reintegrazione con la seguente  
composizione:

Calcio	1,75 mmoli/l
Magnesio	0,5 mmoli/l
Sodio	140 mmoli/l
Cloruro	109 mmoli/l
Lattato	3,0 mmoli/l
Bicarbonato	32,0 mmoli/l
pH	7,0-7,4

Pertanto, nella forma di realizzazione di sopra,  
25 0,25 l della soluzione in forma concentrata del componente



bicarbonato di sodio dovranno essere contenuti in un  
compartimento del complesso di sacca flessibile a  
compartimenti multipli, mentre 4,75 l della soluzione in  
forma diluita del componente acido dovranno essere  
5 contenuti in un altro dei compartimenti multipli.

Similmente e viceversa, un primo volume  
predeterminato del suddetto Esempio 5, soluzione in forma  
diluita del componente bicarbonato di sodio (includente  
potassio), deve essere correlato a, cioè miscelato, con un  
10 secondo volume predeterminato del suddetto Esempio 2,  
soluzione in forma concentrata del componente acido, per  
ottenere un liquido finale per ED (o reintegrazione). Il  
volume unitario totale del liquido finale per ED è ancora  
una volta convenientemente stabilito in 5 litri, nel qual  
15 caso 4,75 l della suddetta soluzione in forma diluita del  
componente bicarbonato di sodio dovranno essere miscelati  
con 0,25 l della suddetta soluzione in forma concentrata  
del componente acido (includente glucosio) per ottenere un  
liquido finale per ED con la seguente composizione:

20	Calcio	1,75 mmoli/l
	Magnesio	0,5 mmoli/l
	Sodio	140 mmoli/l
	Cloruro	109 mmoli/l
	Lattato	3,0 mmoli/l
25	Bicarbonato	32,0 mmoli/l

Glucosio 6,1 mmoli/l

Potassio 2 o 4 mmoli/l

pH 7,0-7,4

Pertanto, nella forma di realizzazione di sopra,

5 0,25 l della soluzione del componente acido dovranno essere contenuti in un compartimento del complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli, mentre 4,75 l della soluzione del componente bicarbonato dovranno essere contenuti in un altro dei compartimenti multipli.

10 Un primo volume predeterminato del suddetto Esempio 7, soluzione del componente bicarbonato di sodio per DP, deve essere correlato a, cioè miscelato, con un secondo volume predeterminato della formulazione del suddetto Esempio 3, soluzione del componente acido per DP, allo scopo di ottenere un liquido finale per DP. Nel caso dei liquidi per DP, il volume unitario totale prescelto è in genere di circa 2 litri. Pertanto, come descritto nella nostra precedente domanda di brevetto PCT/SE98/02146, per esempio, il secondo volume predeterminato della suddetta soluzione del componente acido per DP potrà essere 60 ml o 100 ml o 160 ml (100 ml + 60 ml) della soluzione del componente acido per DP da miscelare con un primo volume predeterminato di 1900 ml della suddetta soluzione del componente bicarbonato di sodio per DP, la selezione del 25 secondo volume predeterminato fornendo l'opportunità di

ottenere tre diversi tipi di soluzione per DP, come segue:

	60 ml	100 ml	160 ml
Magnesio	0,25 mM	0,40 mM	0,62 mM
Calcio	1,0 mM	1,6 mM	2,5 mM
Sodio	131,8 mM	131,0 mM	129,9 mM
Cloruro	92,5 mM	94 mM	96,2 mM
Bicarbonato	10,2 mM	10,0 mM	9,7 mM
Lattato	30,6 mM	30,0 mM	29,2 mM
pH	7,3	7,3	7,3

Pertanto, un primo volume predeterminato di 1900 ml  
5 della soluzione del componente bicarbonato di sodio per DP  
dovrà essere contenuto in uno dei compartimenti del  
complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli,  
mentre due diversi secondi volumi predeterminati della  
soluzione del componente acido per DP dovranno essere  
10 contenuti in due altri compartimenti separati.

Un processo dell'invenzione per la preparazione di  
un complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli,  
comprendente una quantità di una soluzione acquosa del  
componente bicarbonato di sodio in almeno uno dei  
15 compartimenti multipli e una soluzione acquosa del

componente acido in almeno un altro dei compartimenti multipli, comprende le fasi di prevedere un complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli, ciascun 5  
compartimento essendo dimensionato per ricevere un volume predeterminato di una soluzione del componente, preparare la soluzione acquosa del componente bicarbonato di sodio e la soluzione acquosa del componente acido, dissolvere una quantità di anidride carbonica almeno nella soluzione acquosa del componente acido, introdurre la soluzione 10  
acquosa del componente bicarbonato di sodio in almeno uno dei compartimenti multipli del complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli, introdurre la soluzione acquosa del componente acido contenente anidride carbonica in un altro dei compartimenti multipli del complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli, e 15  
sottoporre a una procedura di sterilizzazione il complesso di sacca a compartimenti multipli così riempito. La procedura di sterilizzazione generalmente adottata è la sterilizzazione a vapore sotto pressione a circa 120°C, ma 20  
si possono utilizzare anche altre procedure come la sterilizzazione termica o la sterilizzazione  $\gamma$ , in base a fattori quali la natura delle soluzioni dei componenti e i materiali del complesso di sacca flessibile.

Terminata la procedura di sterilizzazione, per 25  
esempio una procedura di sterilizzazione termica o a



vapore, il complesso di sacca a compartimenti multipli così riempito viene solitamente lasciato raffreddare a temperatura ambiente, per es. a circa 20°C. Il complesso di sacca a compartimenti multipli, così riempito, prima o dopo 5 la procedura di sterilizzazione, in base alla necessità o alla disponibilità dei materiali, può essere rivestito con una pellicola di materiale plastico gás-impermeabile o racchiuso in alluminio per trattenere le quantità di anidride carbonica gassosa che possono migrare attraverso 10 le pareti del complesso di sacca flessibile dalle soluzioni bicarbonato di sodio e acido contenute all'interno del rivestimento.

Come già detto, oltre alla dissoluzione della anidride carbonica gassosa nella soluzione acquosa del 15 componente acido, è preferibile, in accordo con il processo dell'invenzione, dissolvere anche anidride carbonica gassosa nella soluzione di bicarbonato di sodio già preparata. In questo modo, il pH della soluzione di bicarbonato di sodio può essere abbassato per il debole 20 effetto acidico dell'acido carbonico formato dalla dissoluzione dell'anidride carbonica nel mezzo acquoso della soluzione di bicarbonato di sodio.

Per quanto concerne i materiali della pellicola utilizzati per produrre il complesso di sacca flessibile a 25 compartimenti multipli, si è notato che alcuni materiali in

PVC non sono idonei a contenere soluzioni contraddistinte da un pH superiore a circa 6,5. Pertanto, laddove è prevista una soluzione di bicarbonato di sodio come una delle soluzioni dei componenti, come nella presente 5 invenzione, si dovrebbe utilizzare un PVC specificamente adattato per sopportare valori di pH più elevati. Un esempio di un tale materiale in PVC è quello messo a disposizione dalla olandese Draka sotto il Marchio di Fabbrica "Alka". Si capisce che questo materiale in PVC 10 comprende sostanze plastiche o lubrificanti che sono diverse da quelle dei materiali in PVC tradizionali.

I liquidi per dialisi o reintegrazione dell'invenzione possono comprendere una quantità di glucosio nelle soluzioni finali miscelate, per esempio da 0 15 mmoli/l a circa 250 mmoli/l. Il componente glucosio può essere contenuto nella soluzione del componente acido carbonato comprendente gli elettroliti minori. È anche tuttavia possibile e talvolta preferibile fornire una terza soluzione separata del componente glucosio, separata dalle 20 soluzioni delle componenti bicarbonato di sodio e acido, che può essere vantaggiosa per il fatto che il pH della soluzione del componente glucosio è impostabile a un valore di pH ideale per la sterilizzazione termica o a vapore. È quindi decisamente preferibile che una soluzione di 25 glucosio abbia un pH di  $3,2 \pm 0,1$  se bisogna ridurre al

minimo la formazione dei prodotti di degradazione del glucosio (PDG) durante la sterilizzazione. Similmente è preferibile, sebbene non essenziale a livelli di pH inferiori, mantenere il glucosio separato dagli elettròliti 5 minori, soprattutto  $\text{Ca}^{++}$ , durante i processi di sterilizzazione termica o a vapore.

Soluzioni esemplificative contenenti bicarbonato di sodio contenute in un compartimento del complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli contengono da circa 600 10 mmoli/l a 800 mmoli/l della soluzione. La soluzione, preferibilmente, comprende una quantità di  $\text{CO}_2$  dissolta che induce la formazione di acido carbonico, o un altro acido come acido cloridrico o acido citrico, allo scopo di abbassare il pH della soluzione di bicarbonato a un valore 15 in qualche modo inferiore a 8; preferibilmente inferiore a 7,4, cosicché dopo la sterilizzazione termica, durante la quale viene persa una certa quantità di  $\text{CO}_2$ , la soluzione di bicarbonato presenti un valore di pH non superiore a circa 8 e preferibilmente, compreso nel range di 7,8-7,9. 20 Questa soluzione del componente bicarbonato, quando viene miscelata con la soluzione del componente acido e facoltativamente con una diversa soluzione del componente contenente glucosio, dovrebbe generare una soluzione finale utilizzabile come liquido per dialisi o liquido per 25 reintegrazione con un pH di 7,2-7,4, cioè entro il range

fisiologicamente accettabile.

Oltre alla dissoluzione della CO<sub>2</sub>, sia nella soluzione del componente bicarbonato di sodio che nella soluzione del componente acido, la CO<sub>2</sub> può essere disiolta 5 in una soluzione del componente glucosio, preparata separatamente, che deve essere inserita in un compartimento separato del complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli. Questa CO<sub>2</sub> disiolta può anche contribuire a limitare la perdita di CO<sub>2</sub> dalla soluzione del componente 10 bicarbonato di sodio, nello stesso modo della CO<sub>2</sub> disiolta nella soluzione del componente acido.

#### Breve descrizione dei disegni

I disegni allegati esemplificano alcuni complessi di sacca flessibile a compartimenti multipli:

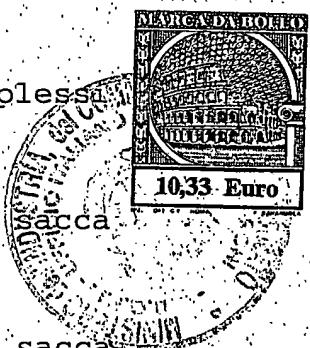
15 La Figura 1 illustra un complesso di sacca flessibile a duplice compartimento;

La Figura 2 illustra un complesso di sacca flessibile a triplice compartimento; e

20 La Figura 3 illustra un complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli rivestito da un materiale di rivestimento gas-impermeabile.

I disegni allegati includono anche delle rappresentazioni grafiche nelle quali:

25 La Figura 4 illustra la relazione, a mo' di esempio, dell'influenza esercitata dal pH sulla pressione



parziale di  $\text{CO}_2$  ( $\text{pCO}_2$ ) del bicarbonato di sodio, includendo facoltativamente una quantità di carbonato di sodio e  $\text{CO}_2$ , ma in qualsiasi caso fornendo una "T  $\text{CO}_2$ " totale = circa 700 mmoli/l, essendo la  $\text{TCO}_2$  =  $[\text{HCO}_3^-] + [\text{CO}_3^{2-}] + [\text{CO}_2\text{aq}]$ ;

5 La Figura 5 illustra l'influenza esercitata dal pH della soluzione sui valori della  $\text{pCO}_2$  di varie soluzioni di bicarbonato "TCO<sub>2</sub>" (includendo facoltativamente carbonato di sodio e  $\text{CO}_2$ ); e

10 La Figura 6 illustra l'influenza esercitata dal pH sull'interrelazione logaritmica delle concentrazioni della  $\text{CO}_2$  disciolta ( $\text{CO}_2\text{aq}$ ),  $\text{HCO}_3^-$  e  $\text{CO}_3^{2-}$  per una soluzione  $\text{TCO}_2 = 40$  mmoli/l. Questa figura riflette inoltre il valore della  $\text{pCO}_2$  di questa specifica soluzione  $\text{TCO}_2$  in base all'influenza esercitata dal pH.

15 Descrizione dettagliata dei disegni

Con riferimento alla Figura 1 dei disegni, il riferimento numerico 10 indica generalmente un complesso di sacca flessibile a duplice compartimento, con uno dei compartimenti indicato dal riferimento numerico 12 e 20 l'altro dal riferimento numerico 14. Uno dei compartimenti, cioè il compartimento 12 o il compartimento 14, può contenere un primo volume predeterminato della soluzione acquosa di bicarbonato di sodio mentre l'altro 25 compartimento, 12 o 14, può contenere un secondo volume predeterminato della soluzione acquosa del componente

acido. I compartimenti 12 e 14 sono divisi da un dispositivo di tenuta trasversale 16. Un condotto di comunicazione 18 attraversa il dispositivo di tenuta 16, con una estremità aperta 20 che sbocca nel compartimento 12 5 e una estremità temporaneamente chiusa 22 ubicata nel compartimento 14. L'estremità temporaneamente chiusa 22 è bloccata per mezzo di un perno frangibile 24 che, quando viene rotto manualmente, apre il condotto di comunicazione 18 per consentire il passaggio della soluzione acquosa 10 contenuta nel compartimento 12 verso il compartimento 14 e così la miscelazione con la soluzione acquosa contenuta nel compartimento 14. I riferimenti numerici 26 e 28 indicano condotti di riempimento per riempire i compartimenti 12 e 14 con i volumi predeterminati delle soluzioni acquose. Il 15 riferimento numerico 30 indica un condotto di uscita per il collegamento a una linea di liquido che conduce all'apparecchiatura di monitoraggio (non illustrata) per la ED (o reintegrazione) o a un'apparecchiatura per DP (non illustrata) per l'introduzione o la sostituzione del 20 liquido per DP nella cavità peritoneale di un paziente sottoposto al trattamento.

In Figura 2, sono utilizzati gli stessi riferimenti numerici della Figura 1 per indicare gli stessi aspetti strutturali di un complesso di sacca flessibile a triplice 25 compartimento 10. In Figura 2, sono previsti due

compartimenti 12a e 12b per contenere due diverse quantità di una soluzione acquosa del componente acido, per es. 60 ml e 100 ml, come descritto sopra. I dispositivi di tenuta 16a e 16b, i condotti di comunicazione 20a e 20b, i 5 condotti di riempimento 26a, 26b e 28 hanno le stesse funzioni descritte con riferimento alla Figura 1. Il riferimento numerico 32 indica un condotto per l'inserimento dei farmaci, provvisto di un tappo risigillabile 34, che consente l'introduzione di un 10 componente farmacologico nel compartimento 14.

La Figura 3 illustra il complesso di sacca flessibile a duplice compartimento della Figura 1 racchiuso da un materiale di rivestimento gas-impermeabile 36. Il rivestimento è illustrato in una condizione di evacuazione, 15 e i riferimenti numerici 38 indicano le grinze che si formano nel materiale di rivestimento dopo l'evacuazione. Il complesso di sacca flessibile della Figura 2 può essere similmente racchiuso nel materiale di rivestimento 36.

Le Figure 4 e 5 illustrano le interrelazioni tra la 20 pressione parziale di  $\text{CO}_2$  e il pH a diverse concentrazioni di bicarbonato di sodio. Una parte del grafico della Figura 4 che illustra una concentrazione di 700 mmoli/l di bicarbonato di sodio è inserita nella Figura 5.

La Figura 6 illustra invece le interrelazioni 25 logaritmiche delle concentrazioni di  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$  e  $\text{CO}_2(\text{aq})$ .

cioè  $\text{CO}_2$  disiolta, a valori di pH tra 2 e 11. È altresì illustrata l'interrelazione logaritmica della pressione parziale di  $\text{CO}_2$  rispetto alle suddette interrelazioni logaritmiche delle concentrazioni tra i suddetti valori di pH. Rammentando che la presente invenzione fornisce  $\text{CO}_2$  disiolta nella soluzione del componente acido e che è preferibile che il valore della  $\text{pCO}_2$  nella soluzione del componente acido approssimi quello della soluzione del componente bicarbonato, si può per esempio osservare dalla Figura 5 che la soluzione del componente bicarbonato, a una concentrazione elevata (700 mmoli/l) e al pH preferenziale di 7,8-8, esibisce un valore di  $\text{pCO}_2$  compreso tra, rispettivamente, circa 280 e 180 mmHg. In questo caso, conseguentemente, la soluzione del componente acido che può avere un pH da 2 a 4 dovrebbe essere preferibilmente trattata con  $\text{pCO}_2$  in maniera tale che anch'essa esibisca un valore di  $\text{pCO}_2$  compreso o prossimo a questo range. Similmente, se la soluzione del componente bicarbonato è per esempio di 40 mmoli/l e, il pH di questa soluzione rientra ancora una volta nel range di pH preferenziale, da 7,8 a 8, la soluzione del componente bicarbonato dovrebbe esibire un valore di  $\text{pCO}_2$  compreso tra circa 18 e 11 mmHg.



*Paolo Castiglia*  
Ing. Paolo CASTIGLIA  
N. Iscriz. Albo 845 B

### Rivendicazioni

1. Un complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli, comprendente un primo volume predeterminato di una soluzione acquosa del componente bicarbonato di sodio contenuto in almeno uno dei compartimenti multipli e un secondo volume predeterminato di una soluzione acquosa del componente acido contenuto in almeno un altro dei compartimenti multipli, le soluzioni dei componenti essendo destinate ad essere mescolate insieme per ottenere un liquido per dialisi peritoneale, emodialisi o reintegrazione, caratterizzato dal fatto che la soluzione acquosa del componente acido comprende una quantità di anidride carbonica disiolta.
2. Un complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli secondo la rivendicazione 1, in cui la concentrazione di anidride carbonica disiolta nella soluzione acquosa del componente acido è compresa tra 0,5 e 30 mmoli/l.
3. Un complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli secondo la rivendicazione 2, in cui la concentrazione di anidride carbonica disiolta è compresa tra 5 e 15 mmoli/l.
4. Un complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli secondo la rivendicazione 1, in cui il valore della pressione parziale della anidride carbonica esibito

dalla suddetta soluzione acquosa del componente acido uguaglia sostanzialmente il valore della pressione parziale della anidride carbonica esibito dalla suddetta soluzione acquosa del componente bicarbonato di sodio.

5 5. Un complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli secondo la rivendicazione 1, in cui detto secondo volume predeterminato della soluzione acquosa del componente acido è destinato ad essere miscelato con detto primo volume predeterminato della soluzione acquosa del 10 componente bicarbonato di sodio per la preparazione di un liquido per emodialisi o reintegrazione ed in cui la formulazione di detta soluzione acquosa del componente acido comprende i seguenti elettroliti, glucosio, acido e anidride carbonica disciolta nei limiti o entro il range 15 delle seguenti concentrazioni, pH e valori di pCO<sub>2</sub>:

Sodio	da 0 a 4000	mmoli/l
Potassio	da 0 a 1000	mmoli/l
Calcio	da 0 a 50	mmoli/l
Magnesio	da 0 a 30	mmoli/l
Cloruro	da 0 a 5500	mmoli/l
Glucosio	da 0 a 2000	mmoli/l
Acido	da 0 a 100	mmoli/l
CO <sub>2</sub> disciolta	da 0,5 a 30	mmoli/l
pH	da 2 a 5	

pCO <sub>2</sub>	da 10 a 675	mmHg
------------------	-------------	------

6. Un complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli secondo la rivendicazione 5, in cui la concentrazione di anidride carbonica disiolta è compresa 5 tra 5 e 15 mmoli/l.

7. Un complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli secondo la rivendicazione 1, in cui detto secondo volume predeterminato della soluzione acquosa del componente acido è destinato ad essere miscelato con detto 10 primo volume predeterminato della soluzione acquosa del componente bicarbonato di sodio per la preparazione di un liquido per dialisi peritoneale ed in cui la formulazione di detta soluzione acquosa del componente acido comprende i 15 seguenti elettroliti, glucosio, acido e anidride carbonica disiolta nei limiti o entro il range delle seguenti concentrazioni, pH e valori di pCO<sub>2</sub>:

Sodio	da 0 a 400	mmoli/l
Potassio	da 0 a 5	mmoli/l
Calcio	da 0 a 17,5	mmoli/l
Magnesio	da 0 a 7,5	mmoli/l
Cloruro	da 0 a 500	mmoli/l
Glucosio	da 0 a 3000	mmoli/l
Acido	da 0 a 100	mmoli/l

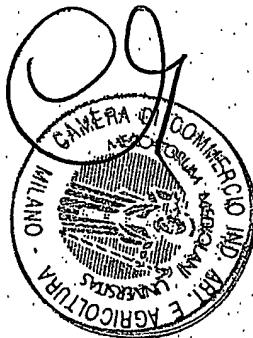
CO <sub>2</sub> disiolta	da 0,5 a 30	mmoli/l
pH	da 2 a 5	
pCO <sub>2</sub>	da 10 a 760	mmHg
Acqua		

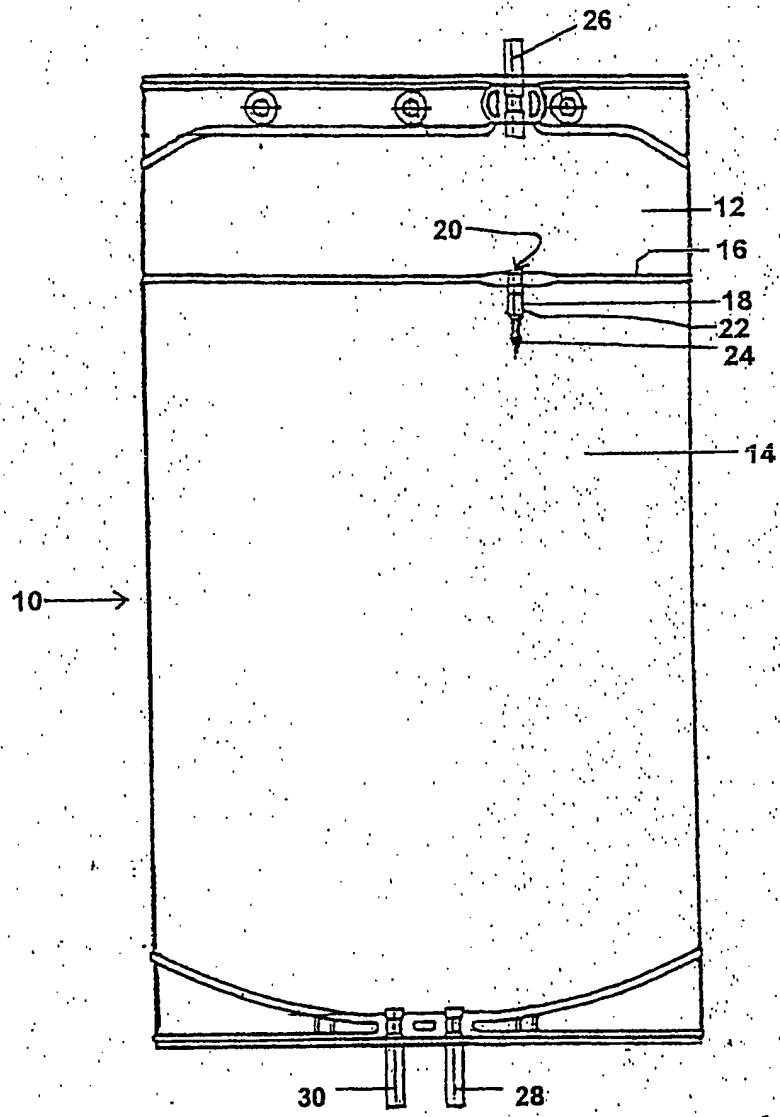


8. Un complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli secondo la rivendicazione 7, in cui la concentrazione di anidride carbonica disiolta è compresa tra 5 e 15 mmoli/l.
9. Un complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, rivestita da un materiale plastico flessibile gas-impermeabile.
10. Un processo per la preparazione di una soluzione acquosa di un componente acido, che deve essere contenuta in almeno uno dei compartimenti di un complesso di sacca flessibile a compartimenti multipli secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, comprendente le fasi di determinare il valore della pressione parziale di anidride carbonica esibito da una soluzione acquosa del componente bicarbonato, preparare la soluzione acquosa del componente acido e introdurre anidride carbonica nella soluzione acquosa del componente acido così preparata al fine di ottenere una soluzione acquosa del componente acido che esibisca un valore della pressione parziale di anidride

carbonica tale da uguagliare sostanzialmente detto valore della pressione parziale della anidride carbonica determinato per detta soluzione acquosa del componente bicarbonato di sodio.

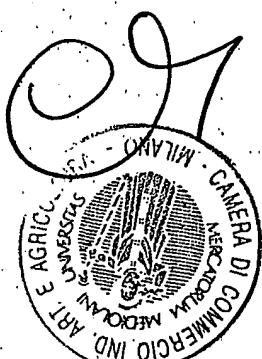
*Paolo Castiglia*  
Ing. Paolo CASTIGLIA  
n. Iscriz. Albo 845 B



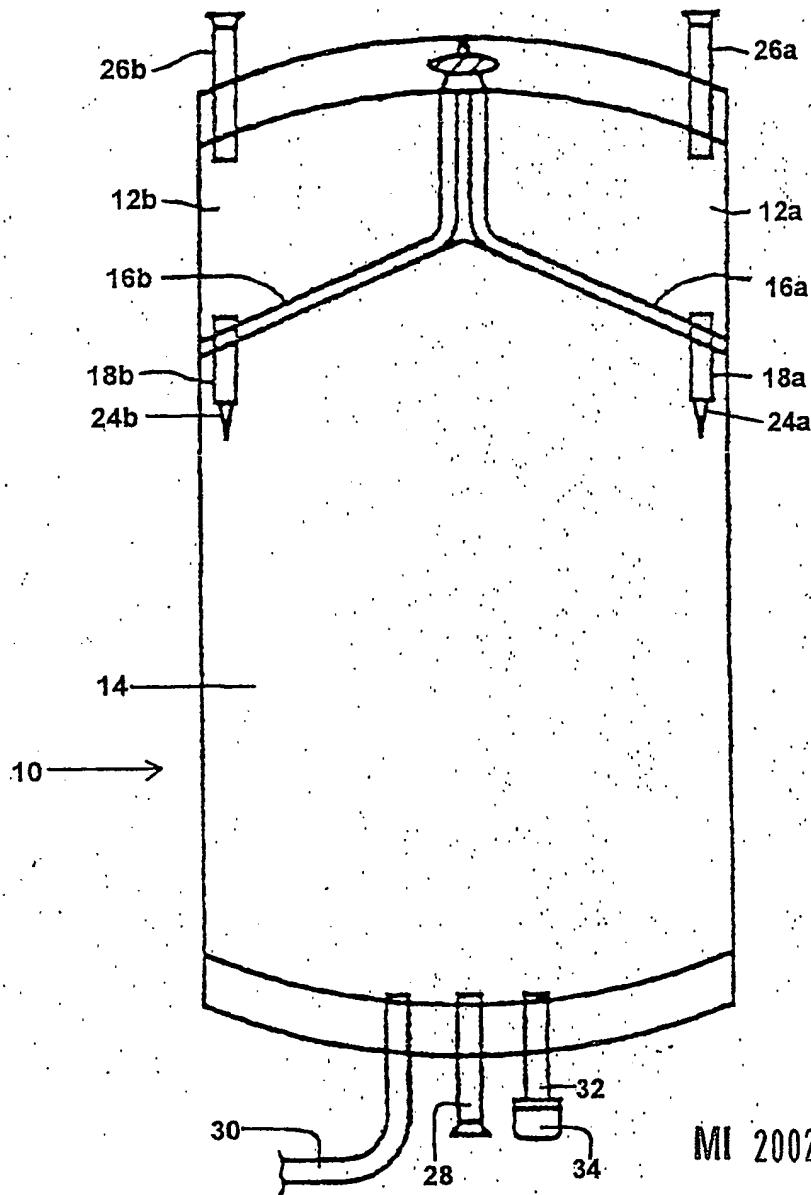


MI 2002 A 000 516

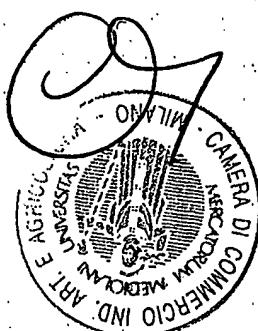
- Figura 1 -



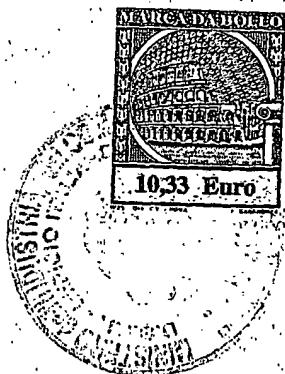
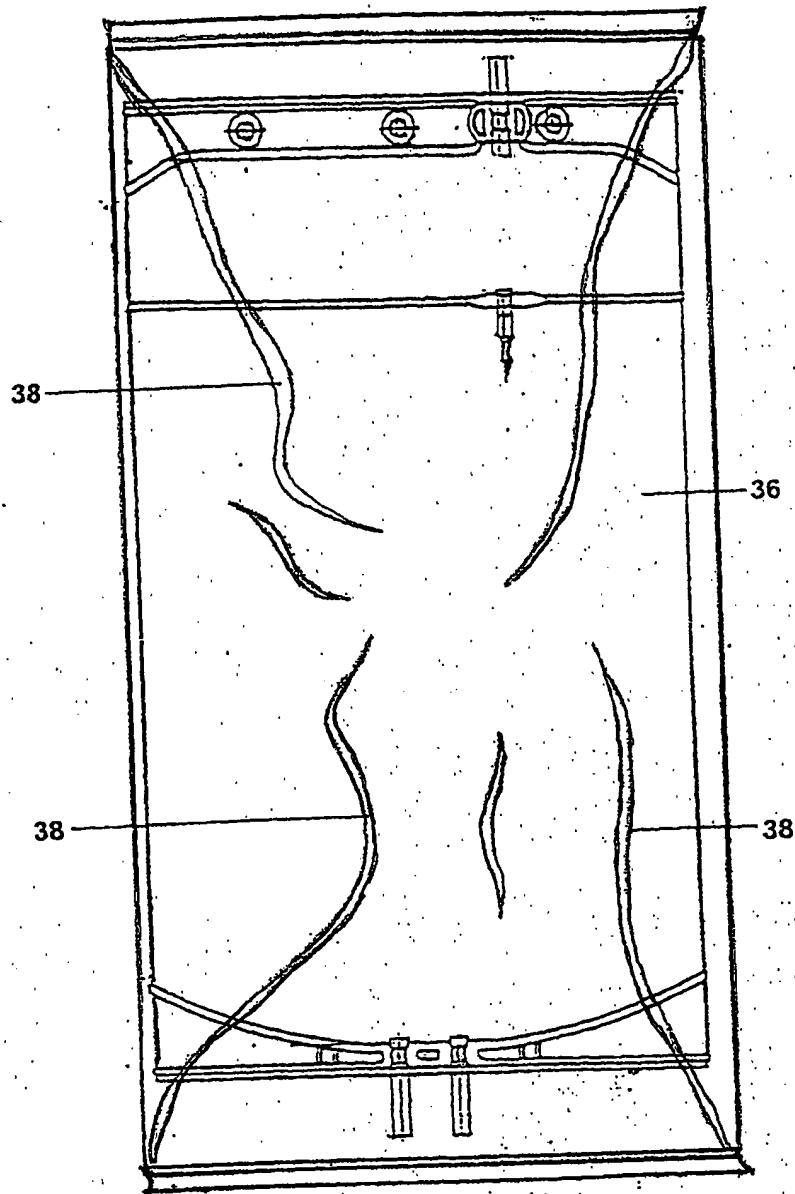
Paolo Castiglia  
Ing. Paolo CASTIGLIA  
N. Iscriz. Albo 845 B



## - Figura 2 -

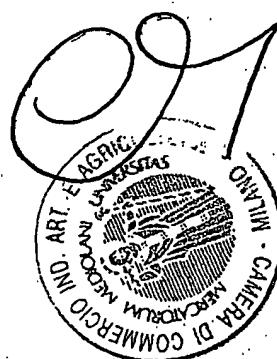


Paolo Castiglione  
Ing. Paolo CASTIGLIA  
N. Iscriz. Albo 845 B



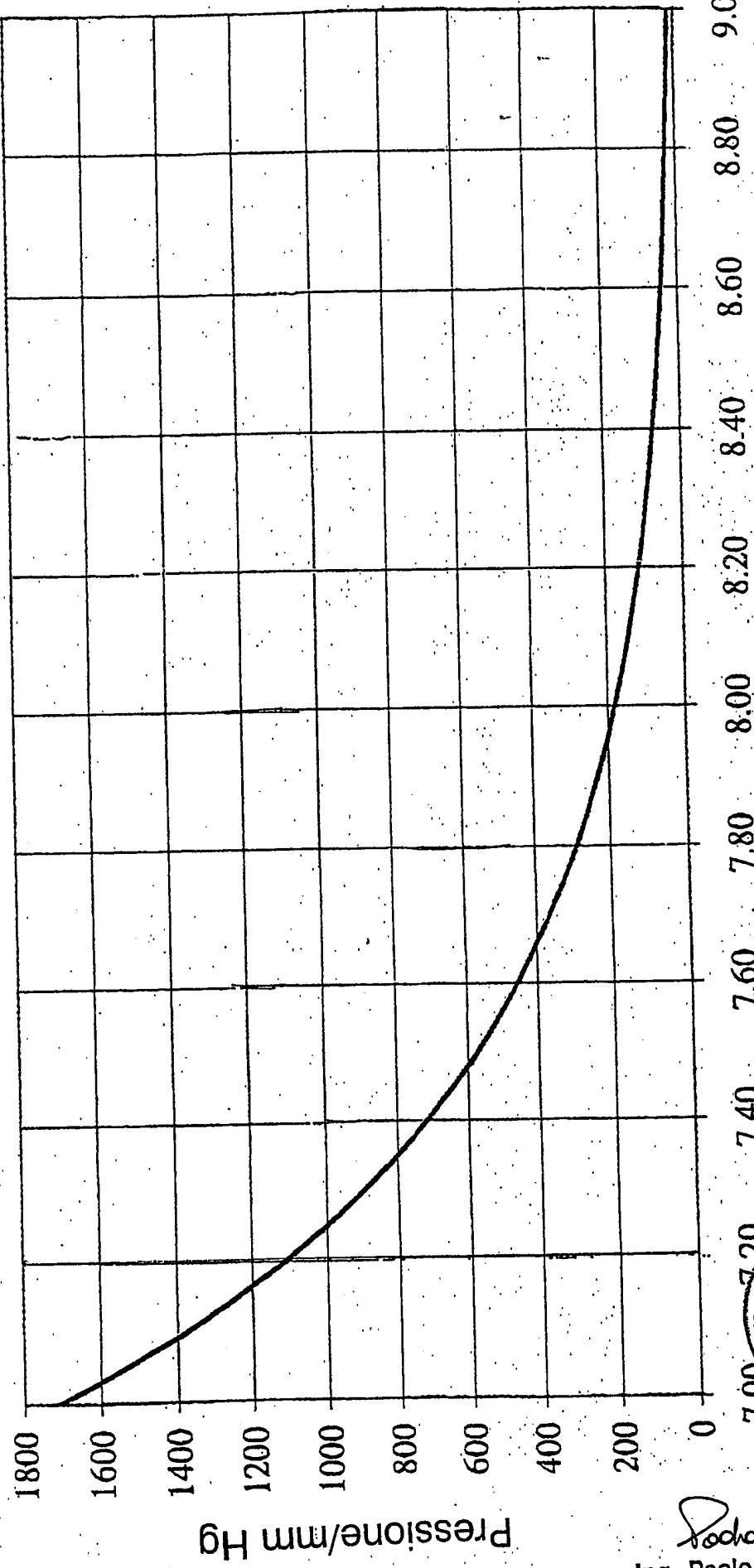
MI 2002 A 0 0 0 5 1 6

- Figura 3 -



Paolo Castiglia  
Ing. Paolo CASTIGLIA  
N. Iscriz. Albo 845 B

Pressione parziale di  $\text{CO}_2$  rispetto a pH per dato  $\text{TCO}_2 = 700 \text{ mmoli/L}$

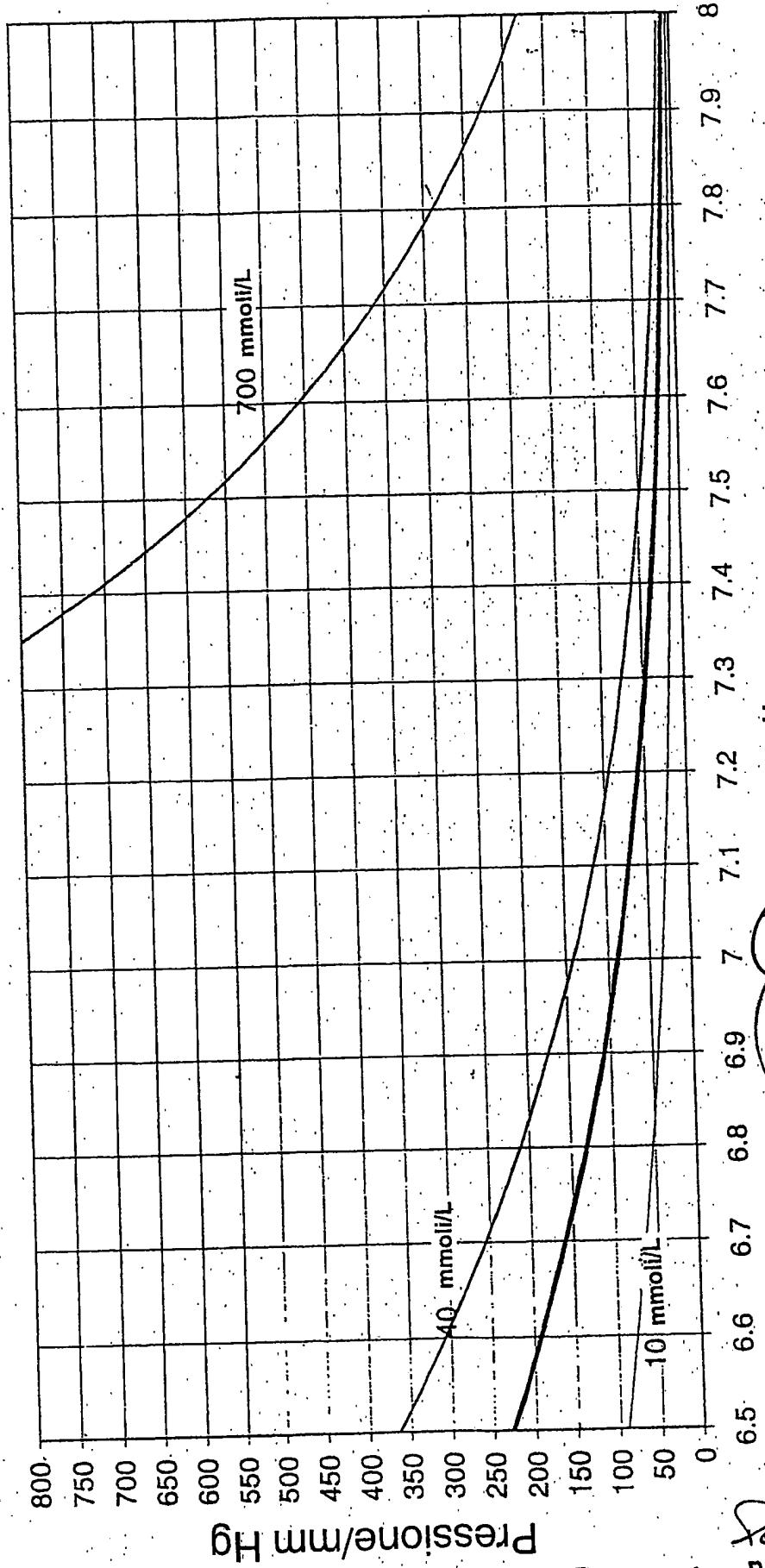


- Figura 4 -

*Paolo Castiglia*  
Ing. Paolo CASTIGLIA  
N. Iscriz. Albo 845 B



Pressione parziale di  $\text{CO}_2$  rispetto a pH, a  $\text{TCO}_2$  costante,  $\text{TCO}_2 = 10, 25, 40 \text{ e}$   
700 mmoli/L

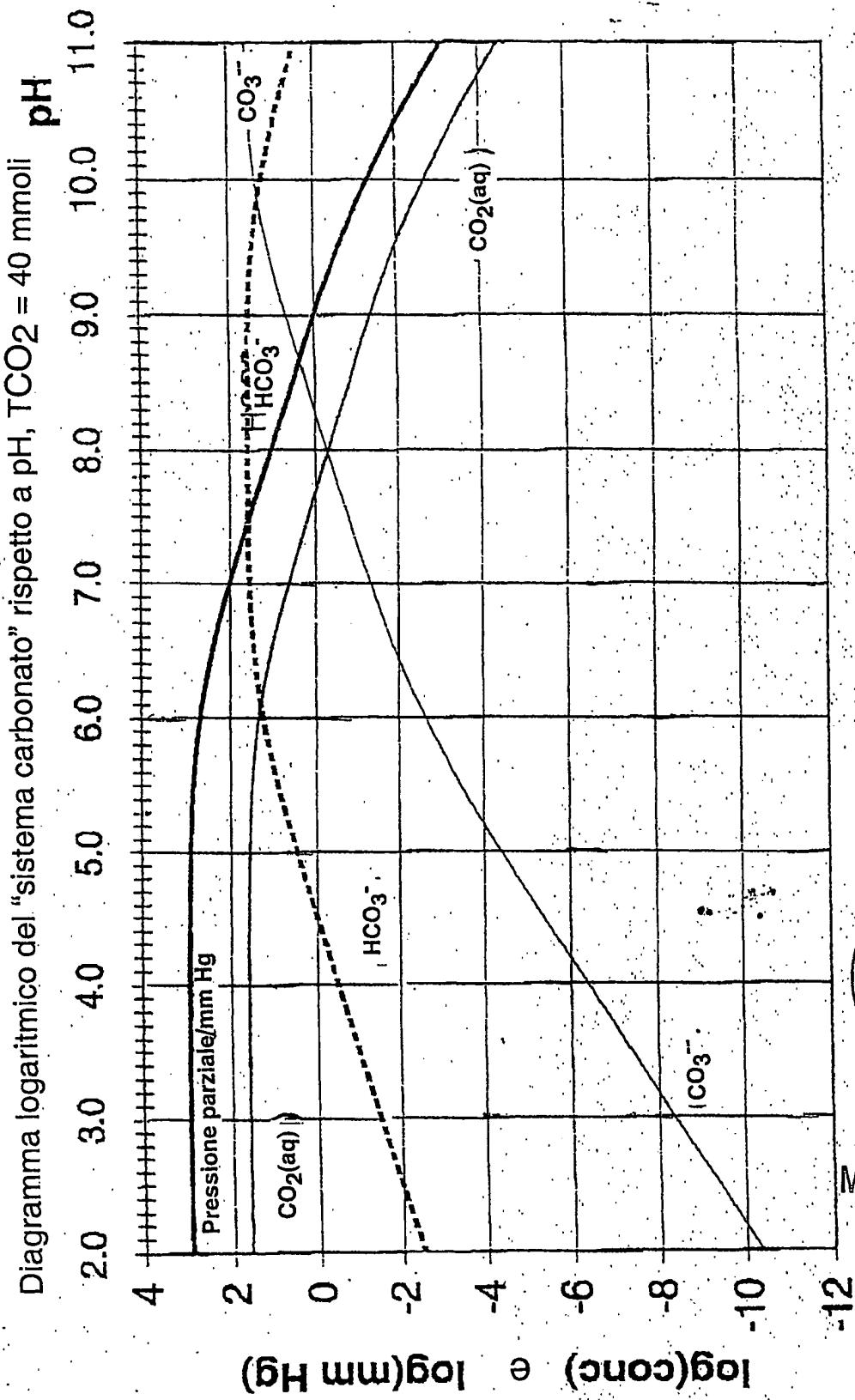


- Figura 5 -



MI 2002A 000516

Paolo Castiglia  
Ing. Paolo CASTIGLIA  
N. Iscriz. Albo 845 B



MI 2002A 000516



*Paolo Castiglia*  
Ing. Paolo CASTIGLIA  
N. Iscriz. Albo 845 B

Figura 6 -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.